

**Ciliarkörperbestrahlung
mit schnellen Elektronen
im Tierversuch**

von

Joachim Brummund

aus

Zittau



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546317_0073

Aus der Augenklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. E. Schreck)

Ciliarkörperbestrahlung mit schnellen Elektronen im Tierversuch

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Joachim Brummund
aus
Zittau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Priv.-Doz. Dr. E. Genée

Korreferent: Prof. Dr. E. Schreck

Tag der mündlichen Prüfung: 3.4.1973

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG

Problem- und Fragestellung	1
----------------------------------	---

II. METHODIK

1. Bestrahlungsgerät	5
2. Bestrahlungstubus	9
3. Bestrahlungstechnik	10
4. Versuchsaufbau	
4.1. Halterung des Kaninchens	12
4.2. Fixierung des Auges	13
5. Untersuchungsmethoden	
5.1. Tonometrie nach Schiötz	16
5.2. Spaltlampenuntersuchung	17
5.3. Histologie	18

III. ERGEBNISSE

1. Makroskopische Befunde	19
2. Tonometrische Verläufe	20
3. Spaltlampenuntersuchung	29
4. Histologisch-mikroskopische Befunde	29

IV. DISKUSSION 31

V. ZUSAMMENFASSUNG 38

VI. LITERATURVERZEICHNIS 39

I. EINLEITUNG

Problem- und Fragestellung

In der ophthalmologischen Literatur nimmt das Schrifttum über das Glaukom einen großen Raum ein, ist ständig im Anwachsen begriffen und kaum mehr überschaubar (17).

Schon allein aus dieser Tatsache kann man den Schluß ziehen, daß es sich beim Glaukom um ein in der Augenheilkunde bedeutendes und in vielen Fragen noch nicht geklärtes Krankheitsbild handelt. Wir haben es hier mit einer Krankheit zu tun, die eine Mannigfaltigkeit ätiologischer Möglichkeiten aufweist (17), oft in ihren Anfangsstadien nicht oder zu spät diagnostiziert wird, relativ häufig vorkommt, kein Lebensalter verschont und therapeutisch meist schwer zu beeinflussen ist.

Das Glaukom zeigt trotz der Vielzahl seiner möglichen Entstehungsursachen nur einige wenige, stets vorhandene, charakteristische, objektive Symptome, nämlich eine Erhöhung des intraokularen (i.o.) Druckes, Gesichtsfeldverfall und randständige Exkavation der Papilla nervi optici im fortgeschrittenen Stadium. Der erhöhte Augeninnendruck kann seinerseits wieder entweder durch gesteigerte Kammerwasserbildung oder verminderten Kammerwasserabfluß hervorgerufen werden und verursacht sein.

Alle ergriffenen therapeutischen Maßnahmen haben es sich zur Aufgabe gesetzt, sei es nun mit Hilfe medikamentöser, physikalischer oder operativer Methoden bzw. kombinierter Anwendung der verschiedenen Verfahren, den Druck durch Bes-

serung des Kammerwasserabflusses und durch Verminderung der Kammerwasserbildung durch partielle Verödung des Ciliarkörpers zu senken.

Da sich die üblicherweise durchgeführte Glaukomtherapie sowohl der verschiedenartigsten Medikamente, als auch operativer Techniken mit mehr oder weniger großem Erfolg bedient, keine der Behandlungsmethoden aber bisher gleichmäßig befriedigende Ergebnisse geliefert hat (17), war es naheliegend, daran zu denken, eine Minderung der Kammerwasserproduktion durch Bestrahlungen des Ciliarkörpers zu versuchen.

Für die Durchführung einer sinnvollen und erfolgreichen Strahlentherapie ist jedoch die Kenntnis der Reaktionen der verschiedenen Gewebsanteile des Auges auf die Einwirkung ionisierender Strahlen eine erste, wichtige Voraussetzung (25). Die Wirkungen der Betastrahlen auf die vorderen Augenabschnitte, also besonders auf die Lider, Konjunktiva, Kornea und Sklera sind häufig untersucht und in der Fachliteratur beschrieben. Daher werden sie auch hauptsächlich zur Behandlung bestimmter Krankheiten der Konjunktiva und Kornea, z.B. bei Pterygium, bei allergischer und phlyktänulöser Keratitis oder Konjunktivitis vernalis, ausgenutzt (11,12,16,20), während ihr Einsatz bei der Glaukomtherapie dagegen vergleichsweise selten ist (4,5,6,7,8,19,27).

Durch Bestrahlung des Ciliarkörpers mit Betastrahlen zuerst auf eine mögliche Beeinflussung des Glaukoms hingewiesen zu haben, ist das Verdienst der Amerikaner HAIK, BREFFEILH und BARBER (7). Die Betastrahlung bot sich besonders dazu an, da ihre Durchdringungsfähigkeit und Reichweite im Gewebe nur gering ist. Es konnte deshalb mit einer gezielten Schädigung, bei weitestgehender Schonung des umgebenden Gewebes, gerechnet werden.

Die Bestrahlungen sollten den Druck durch teilweise Zerstörung der sekretorischen Funktion des Ciliarkörpers vermindern, was ja auch die Photokoagulation des Ciliarkörpers (31) und auf elektrischem Wege die Operationstechniken der Cyclo-diathermie oder Cycloelektrolyse beabsichtigen. Da als Betastrahler bisher vor allem das Radium sowie seine Zerfallsprodukte benutzt wurden, führte die in Tierversuchen angewandte Methode (1,7) jedoch zu Schädigungen anderer Augenabschnitte, so z.B. der Lider, der Binde- und Hornhaut, besonders aber der Linse, die Kataraktbildung zeigte (7). Diese Schädigungen sind vorwiegend Folge der vom Radium mitausgesendeten Gammastrahlung (1,7,9,10,18).

Zur Zeit gibt es noch keine ausreichende Literatur über die Nützlichkeit der Strahlenbehandlung des Ciliarkörpers beim Glaukom. Dies mag darauf zurückzuführen sein, daß man sich bei der beobachteten Strahlenempfindlichkeit der Linse (3,7,9,10,18) scheute, ionisierende Strahlen am Auge dann in Anwendung zu bringen, wenn noch andere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung standen. Zumindest wurde die Strahlenbehandlung an den Schluß der therapeutischen Skala gesetzt und erst dann angewandt, wenn alle übrigen Möglichkeiten erschöpft waren (25). Die nur in ganz aussichtslosen Fällen bei Versagen jeglicher anderer Therapie als 'ultima ratio' durchgeführten Ciliarkörperbestrahlungen mit Betastrahlen erklären, warum man bis heute kaum über den Tierversuch hinausgekommen ist und eine Anwendung- gleichberechtigt neben den anderen Therapiemöglichkeiten- sich bis jetzt noch nicht durchgesetzt hat.

Die Strahlung der natürlichen radioaktiven Substanzen ist keine reine Betastrahlung. Es tragen daher sowohl die beim Zer-

fall freiwerdenden Elektronen, als auch die Gammaquanten zur Dosis bei. (Die Dosiskomponente durch Alphateilchen ist vernachlässigbar, da sie vorwiegend in der Applikatorwand absorbiert werden). Bedingt durch diese beiden Komponenten wird die Tiefendosiskurve sicher flacher abfallen, als bei einem reinen Betastrahler. Deswegen werden in der vorliegenden Arbeit die von einem Betatron erzeugten Elektronen dem Radium vorgezogen.

Man könnte allerdings bei der Behandlung des Ciliarkörpers auch noch an die in der Dermatologie verwendeten weichen Röntgenstrahlen denken, wie sie bei der Therapie in der Haut gelegener, oberflächlicher Herde angewandt werden. Ein Vergleich der Tiefendosiskurven zeigt jedoch auch hier die Überlegenheit der Korpuskularstrahlen: Anstieg der Tiefendosiskurven bis zu einem Maximum, danach steiler Abfall.

Aus den genannten Gründen werden bei der Ausführung der Versuche Ciliarkörperbestrahlungen mit den schnellen, gerichteten Elektronen eines Beschleunigers durchgeführt und danach die Wirkungen untersucht. Die Experimente wurden an Hauskaninchen - *Oryctolagus cuniculus* - vorgenommen.

Es galt als vordringlichste Aufgabe dieser Arbeit, neben der Untersuchung auf makroskopische und histologische Strahlenschäden, festzustellen, ob und inwieweit durch Bestrahlungen des Ciliarkörpers nicht krankhaft veränderter Kaninchenaugen eine Senkung des i.o. Druckes erzeugt werden kann.

II. METHODIK

1. Bestrahlungsgerät: Das Betatron

Die ersten Bestrahlungen des Ciliarkörpers wurden mit von Radionukliden, vorwiegend Radium, erzeugter Elektronenstrahlung in eigens dafür von verschiedenen Autoren angegebenen Applikatoren (13,26,34,35) durchgeführt. Um das Auftreten schädlicher Gammastrahlung, die ja in erster Linie für kataraktöse Veränderungen der Augenlinse verantwortlich gemacht wird (3,7,9,10,16,18), von vornherein möglichst gering zu halten, diente bei der Ausführung der Versuche als Strahlenquelle ein 17 MeV-Betatron der Firma Siemens (MeV = Mega-oder Millionen-Elektronenvolt).

Es handelt sich hierbei um ein Gerät, das der Beschleunigung von Elektronen auf hohe Geschwindigkeiten dient und das nach dem physikalischen Prinzip eines Transformators arbeitet (15). Bei dem von uns benutzten Gerät konnte die Geschwindigkeit der Elektronen und damit ihre Energie zwischen 3 MeV und 17 MeV variiert werden.

Im Gegensatz zu den niemals homogenen, nicht gerichteten, diffus ausgestrahlten Betastrahlen von Radionukliden, haben die in einem Beschleuniger erzeugten Elektronen einheitliche Anfangsenergie. Der Strahl ist gut gebündelt und besitzt eine von seiner Energie und den Eigenschaften des durchstrahlten Mediums abhängige definierte Reichweite (28,29,30,33).

Infolge der Ablenkung aus der ursprünglichen Bewegungsrichtung und der dadurch bedingten schrägen Bahn (Streuung), sowie der Energieabgabe eines Elektrons (Absorption), die pro Bahnstück

um so größer ist, je langsamer das Teilchen durch die Abbremsung beim Eindringen ins Gewebe wird, verliert das primäre Elektronenbündel in der Tiefe zunehmend an Intensität, die nicht wie die Röntgenstrahlung exponentiell abfällt, und weitet sich mehr oder weniger aus (33). Diese beiden Tatsachen, Zunahme der Energieabgabe mit fallender Geschwindigkeit und Aufstreuung des Bündels mit zunehmender Eindringtiefe, bestimmen die charakteristischen Tiefendosiskurven (28,29,30, 33), die von denen der Röntgenstrahlen grundlegend verschieden sind (Abb. 1).

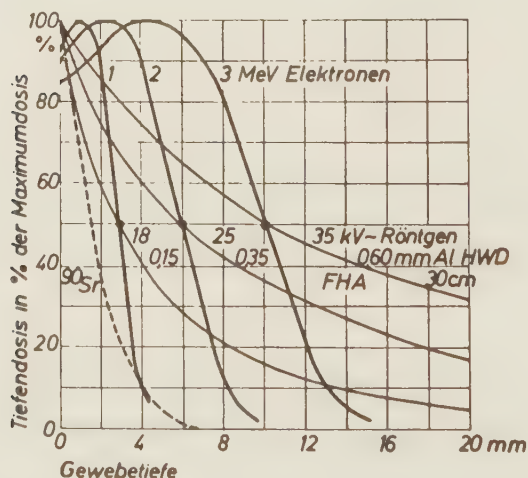


Abb. 1. Vergleich der Tiefendosiskurven von schnellen Elektronen und weichen Röntgenstrahlen sowie der Betastrahlung eines Sr 90-Präparates.
Nach WACHSMANN (28,29)

Bei den Tiefendosiskurven der schnellen Elektronen nimmt die Dosis von der Oberfläche nach der Tiefe zunächst zu, erreicht ein Maximum, um dann steil bis angenähert zum Wert Null abzufallen. Dieser günstige Dosisabfall ist allerdings nur mit den monoenergetischen und gerichteten Elektronen eines Beschleunigers zu erreichen. Die von einem Radionuklid diffus emittierten, in ihrer Energie nicht einheitlichen Betastrahlen geben, ebenso wie die Röntgenstrahlen, nicht angenähert gleich günstige Tiefendosiskurven (28,29,30).

Aufgrund der Dosisverteilung (Abb. 1) erlaubt die Anwendung schneller Elektronen eine weitgehend homogene strahlentherapeutische Erfassung eines unter der Oberfläche gelegenen umschriebenen Gewebavolumens, wie es der Ciliarkörper darstellt, bei weitgehender Schonung tieferer Schichten (28,29,30,33).

Die Eindringtiefe nimmt mit steigender Energie der einfallenden Elektronen gesetzmäßig zu und wird - vom Einfluß der Feldgröße und der Gewebedichte abgesehen - im wesentlichen von der Härte der Betastrahlung (Angabe in MeV) bestimmt (30,33). Da sich der Ciliarkörper nur in etwa 3 mm Tiefe befindet, gerechnet von der Augenoberfläche, mußte eine Energie gewählt werden, die den Maximalwert der Dosis bei dieser Tiefe erreicht. Sie wurde in einem Vorversuch zu 4,5 MeV bestimmt (33).

Elektronen, die eine geringere Energie als 6 MeV besitzen, wie in unserem Fall, werden weniger lang beschleunigt und auf der Kreisbahn gehalten und sind infolgedessen weniger "steif". Das bedeutet, daß die Teilchen die Kreisbahn nicht tangential verlassen, sondern eine, in bezug auf den Radius der Bahn, kleinere Ablenkung als 90 Grad erfahren. Deswegen mußte, um ein "Anstoßen" der Elektronen an die Wand des Bestrahlungstubus

zu vermeiden, eine Neigung des Tubus entsprechend der Flugrichtung der Elektronen gewählt werden. Diese entsprach der Neigung 2 am Betatron.

Um den Elektronenstrahl möglichst punktförmig gebündelt zu erhalten, war, weil der Ciliarkörper auch nur eine kleine Ausdehnung besitzt, in den Strahlengang kein Streufilter eingeschoben, wie es bei der Therapie von Tumoren üblich ist. Die Streufolieneinstellung betrug damit Null.

Außer diesen Bestrahlungsbedingungen mußte vor allem die in einer bestimmten Zeit applizierte Dosis bekannt sein. Dazu wurde der am Betatron vorhandene Monitor in Röntgen (R) im Dosismaximum, bezogen auf Skalenteile am Monitor, geeicht. Nach SCHLECHTWEG (24) entsprechen 10,35 Skalenteile (Skt.) am Monitor einer Dosis von 70 R.

Für die durchzuführende Bestrahlung ergaben sich somit folgende Daten:

- a) Energie der Elektronen: 4,5 MeV
- b) Neigungseinstellung : 2
- c) Streufolieneinstellung: Null
- d) Dosis : 10,35 Skt. = 70 R

2. Bestrahlungstubus

Der für die Versuchsausführung benötigte Applikator wurde nach den Angaben von GENEÉ (6) von dem Institut für Medizinische Strahlenkunde der hiesigen Universität angefertigt. Er sollte die Wirkung der Elektronen hauptsächlich auf das Ciliarkörpergebiet mit der reichsten Gefäßversorgung, ohne Schädigung anderer Augenabschnitte, beschränken.

Zu diesem Zweck paßte man in einen Tubus, der einen Durchmesser von 2 cm und eine Länge von 19 cm hatte, ein 2 cm langes, massives Plexiglasstück ein, das an zwei einander gegenüberliegenden Seiten je eine 28 mm² große Aussparung aufwies. Das Ende des Einsatzes war mit einer Bleifolie von 0,3 mm Dicke beklebt, die nur die zwei halbmondförmig gestalteten Austrittsöffnungen frei ließ (Abb. 2).

Das als Abschirmmaterial gewählte Plexiglas hat die Eigenschaft, die Ausbeute an Bremsstrahlung gering zu halten. Die daher zusätzlich auftretende Röntgen- und niederenergetische Fluoreszenzstrahlung aus dem Plexiglas wird in der eigens dazu angebrachten Bleifolie nahezu vollständig absorbiert. Die Länge des Einsatzes war von der maximalen Reichweite der Elektronen im Plexiglas bestimmt.

Durch die Wahl der sektorförmig gestalteten Bestrahlungsfelder ist zu erreichen, daß während einer Applikation nur die Hälfte des Ciliarkörpers in Form zweier gegenüberliegender Quadranten erfaßt wird. Es sollte auf diese Weise eine allmähliche Verödung des Ciliarkörpers und Hemmung der Kammerwasserproduktion herbeigeführt werden.

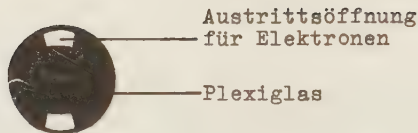


Abb. 2. Querschnitt durch das augennahe Ende des Tubus mit Plexiglaseinsatz.

3. Bestrahlungstechnik

Als Versuchstiere dienten 16 Kaninchen, von denen jedes nicht unter 3 Pfund wog. Die Wahl des Kaninchens lag nahe, da es wegen seiner handlichen Größe bequem zu untersuchen ist, in erster Linie aber die annähernd gleichen Abmessungen des Auges wie die des Menschen hat (21).

Vergleich einiger morphometrischer Daten in mm Kaninchenauge - Menschenauge

Bulbuslänge	16-19 .	22-25
Hornhautdurchmesser:		
a) horizontal	15	12
b) vertikal	14	11
Hornhautdicke	0,45	0,80
Linsendurchmesser		
am Äquator	9-11	9-10
Linsendicke	7,0	4,0

In insgesamt vier Versuchsreihen zu je 4 Tieren wurde das rechte Auge bestrahlt. Das linke Auge blieb, um einen Vergleich zu haben, unbestrahlt.

Alle Bestrahlungen wurden unabhängig von der gewählten Einzeldosis so durchgeführt, daß die Bestrahlungsfelder alternierend an einem Tag auf die vertikalen und am anderen auf die horizontalen Quadranten des Auges gerichtet waren.

Bei den Versuchsreihen eins (Tier Nr. 1/III - 4/XII) und zwei (Tier Nr. 5/VII - 8/X) erfolgte die Bestrahlung fraktioniert. Der Wechsel der Bestrahlungsfelder geschah dabei so lange, bis die pro Quadrant verabreichten täglichen Einzeldosen, die in der ersten bzw. zweiten Versuchsreihe 31,05 Skt. bzw. 51,75 Skt. am Monitor des Betatrons entsprachen, über 30 Tage verteilt eine Gesamtdosis von entsprechend 310,5 Skt. bzw. 517,5 Skt. erreichten. Die Verteilung der Dosis auf 30 Tage erfolgte aus technischen Gründen, da an Feiertagen und Wochenenden nicht bestrahlt werden konnte.

In einer dritten (Tier Nr. 9/a - 12/d) und vierten (Tier Nr. 13/g - 16/k) Versuchsreihe wurde die pro Quadrant applizierte Dosis, die 310,5 Skt. bzw. 517,5 Skt. entsprach, auf einmal gegeben, um eine mögliche, gegenüber den fraktionierten Bestrahlungen abweichende Reaktion aufdecken zu können.

4. Versuchsaufbau

Um einen schädigenden Einfluß von Narkotika zu vermeiden, wurde die Unruhe des Kaninchens während der Bestrahlung und die damit verbundene Applikationsunsicherheit mechanisch ausgeschaltet. Dazu waren eigens zu diesem Zweck erdachte Haltevorrichtungen notwendig, die es ermöglichten, sowohl das ganze Versuchstier, als auch den Augapfel zu fixieren.

4.1. Halterung des Kaninchens

Ein 45 cm langer, 22 cm breiter und 17 cm hoher, mit einem Schiebedeckel ausgestatteter Holzkasten war an einer Breitseite mit einer hufeisenförmigen 4,5 cm breiten und 7 cm hohen Aussparung für den Hals des Kaninchens versehen. An derselben Seite war eine an ihrem einen Ende um die vertikale Achse drehbare, auf- und zuklappbare, 2,5 cm breite, 17 cm lange und 0,3 cm dicke Eisenschiene angebracht. Das andere Ende der Schiene trug eine Kerbe, in die sich eine in das Holz eingelassene, zum Feststellen der Schiene dienende Schraube einpaßte.

Auf den drehbaren, rechteckigen Eisenbügel war in seiner Mitte ein durchbohrtes Eisenklötzchen geschweißt, und durch dieses eine runde, 18 cm lange Eisenstange geschoben. Ihr Vorderende war zu einem in frontaler Ebene stehenden Ring gebogen. Ein Zurückziehen des Stabes nach hinten bewirkte, daß sich die Schnauze des Kaninchens fest in den Ring preßte und die nachfolgende Arretierung der Stange durch eine in das Ei-

senklötzchen gedrehte Schraube sorgte dafür, daß das Tier den Kopf nicht mehr bewegen konnte (Abb. 3).



Abb. 3. Halterung des Kaninchens im Holzkasten.

4.2. Fixierung des Auges

Zur Anästhesie von Hornhaut und Bindehaut diente 0,4 % Lösung von Novesine. Dieses Oberflächenanästhetikum ließ man etwa eine Minute wirken und danach konnte die Ruhigstellung des Bulbus vorgenommen werden.

Hierzu erfolgte die Luxation des Augapfels aus der Orbita. Die im medialen Augenwinkel zusammengeklebten Augenlider hielten den Bulbus in dieser Stellung. Auf diese Weise war eine Bewegung des Auges nicht mehr möglich (Abb. 4).



Abb. 4. Kaninchen mit fixiertem rechtem Auge.

Vor jeder Bestrahlung erfolgte die Einstellung des Tubus derart, daß sein distales Ende auf den Hornhautscheitel zentriert und axial auf die optische Achse des Augapfels ausgerichtet war. Auf diese Weise wurde das Bestrahlungsfeld des Applikators mit dem zu schädigenden Bezirk des Ciliarkörpers ziemlich genau zur Deckung gebracht.

Um Verschiebungen des Auges gegenüber dem Tubus während der Bestrahlung zu vermeiden - hervorgerufen durch starke Unruhe des Kaninchens im Kasten - wurde die Holzkiste, bei ruhiggestelltem Kopf und Bulbus des Tieres, auf eine auf dem Bestrahlungstisch ausgebreitete Gummiunterlage gestellt und mit Hilfe zweier Riemen an ihrem Vorder- und Hinterende am Tisch festgeschnallt. Ein Verrutschen war nun nicht mehr möglich und die Einstellung des Tubus ohne jede Schwierigkeit beizubehalten.

Damit die Hornhaut während der Bestrahlung nicht austrocknete, wurde sie von Zeit zu Zeit mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet.



Abb. 5. Versuchsanordnung während der Bestrahlung.

5. Untersuchungsmethoden

Die während der Versuche vorgenommenen Untersuchungen dienten dazu, die Auswirkung der Betastrahlung auf das Auge, insbesondere auf den Ciliarkörper festzustellen.

5.1. Tonometrie nach Schiötz

Eine genaue Messung des i.o. Druckes ist nur manometrisch möglich. Hier ließ sich das jedoch nicht ausführen. Deshalb wurde zur Bestimmung des Augeninnendruckes die indirekte Methode nach Schiötz angewandt.

Die Hauptschwierigkeit der Tonometrie beim Tier besteht bekanntlich darin, das Auge in eine zur exakten Messung erforderliche Stellung (horizontal liegende Irisebene mit dazu senkrecht stehendem Tonometer) zu bringen (22). Um dies anzustreben legte man den Holzkasten mit dem in ihm befindlichen Kaninchen bei fixiertem Kopf auf die linke Seite. Nach lokaler Anästhesie der Hornhaut mit Novesine und Anlegen eines Lidspreizers wurde der Kopf des Tieres mit Hilfe der Eisenstange so um seine Fronto-occipitalachse gedreht, daß die Irisebene möglichst horizontal stand. Man konnte nun, den rechten Ellenbogen auf den Tisch gestützt, ohne Behinderung das Tonometer senkrecht auf die Mitte der Kornea aufsetzen und den entsprechenden Wert ablesen und notieren.

Die Druckmessungen, die die Druckverläufe in beiden Augen zu bestimmen gestatteten, erfolgten nach Erhalt der Gesamtdosis einen Monat lang in einwöchigen, zwei Monate in 14 - tägigen und drei Monate in vierwöchigen Zeitabständen.



Abb. 6. Ausführung der Tonometrie.

5.2. Spaltlampenuntersuchung

Diese diente dazu, möglicherweise durch die Bestrahlung verursachte Hornhauttrübungen oder kataraktöse Veränderungen der Linse aufzudecken und wurde nach Abschluß der Behandlung sechsmal in einmonatigen Intervallen durchgeführt.

Zur Fixierung des Kaninchens diente wieder der bereits beschriebene Kasten. Dieser wurde so auf einem drehbaren, in der Höhe veränderlichen Tischchen befestigt, bis das durch den

Lidspreizer offen gehaltene Auge in gleicher Höhe mit der Spaltlampe war. Durch Drehung der Spaltlampe einerseits und des Tischchens andererseits konnten die Hornhaut und die Linse auf Trübungen untersucht werden.

5.3. Histologie

Nach den regelmäßig durchgeführten tonometrischen Messungen und Spaltlampenuntersuchungen wurden die Kaninchen nach Ablauf eines halben Jahres getötet und die Augen, sowohl das bestrahlte rechte, als auch das zur Kontrolle dienende linke Auge, sofort enukleiert und der histologischen Aufarbeitung zugeführt. Dabei wurde zur Fixierung die von JANKOVSKY (14) angegebene Celloidin-Paraffin-Methode angewandt, das Material anschließend geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt.

Die Untersuchung der Schnitte auf Strahlenschäden erfolgte mit einem binokularen Licht-Photo-Mikroskop.

III. ERGEBNISSE

1. Makroskopische Befunde

Von den 16 für die Versuche herangezogenen Kaninchen starben insgesamt 4 Tiere, also ein Viertel, und zwar je eines aus der zweiten (8/X) bzw. dritten (11/c) Versuchsgruppe am 47. bzw. 16. Tag, sowie zwei (14/h, 15/i) aus der vierten Gruppe am 11. und 23. Tag nach erhaltener Gesamtdosis.

Im Gegensatz zu den fraktioniert bestrahlten Tieren, die keine mit bloßem Auge sichtbaren, auffälligen Veränderungen erkennen ließen, entwickelte sich bei allen Kaninchen, deren erhaltene Einzeldosis gleich der Gesamtdosis entsprach, schon unter der Bestrahlung eine starke gemischte Injektion. Diese steigerte sich innerhalb kurzer Zeit zu einer ausgedehnten Chemosis der Konjunktiva bulbi, bildete sich jedoch auch erstaunlich schnell - oft im Verlauf einiger Stunden - wieder zurück. Am darauffolgenden Tag war sie kaum mehr zu sehen.

Ein davon abweichendes Verhalten zeigte nur das einzeitig bestrahlte Kaninchen 14/h aus der vierten Versuchsreihe, bei dem sich die Chemosis wesentlich langsamer und nicht vollständig zurückbildete. Beim Versuch der Luxation des Augapfels zum Zwecke der besseren Inspektion perforierte die Sklera an einer verdünnten Stelle. Das Tier verstarb darauf eine Woche später.

2. Tonometrische Verläufe

Der besseren Übersicht wegen werden die mit dem Impressions-Tonometer nach Schiötz bei einem Auflagegewicht von 5,5 p gemessenen Augendruckwerte tabellarisch wiedergegeben (Tabelle 1 und 2).

Ein Vergleich der tonometrischen Werte des rechten mit denen des linken Auges zeigt, daß in der Mehrzahl der Fälle die bestrahlten Augen, gegenüber der nicht behandelten Kontrolle, einen, wenn auch manchmal nur geringen, vermindernden Druck aufweisen. Es lag nahe, diesen auffälligen Befund auf den Effekt der Bestrahlungen zurückzuführen.

Zur Sicherung der Vermutung wurde zunächst das Verhältnis der Druckwerte von bestrahltem zu nicht bestrahltem Auge gebildet und für jedes Tier in Abhängigkeit von der nach der letzten Bestrahlung vergangenen Zeit in Wochen graphisch dargestellt (Abb. 7 - 10).

Die Zahl der Kurven in jeder Abbildung entspricht der Zahl der, während der Dauer des Versuches, am Leben gebliebenen Kaninchen mit gleicher Strahlenbelastung. Man ersieht aus den Diagrammen, daß die einzelnen Kurven stark schwanken, zum Teil gering, teilweise erheblich voneinander abweichen, so daß eine Beurteilung äußerst schwierig ist.

Um zu schlüssigeren Ergebnissen zu kommen, ermittelten wir das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines Bestrahlungseffektes auf den i.o. Druck, indem wir die Mittelwerte M_x und M_y aus den verschiedenen Druckwerten der bestrahlten Augen und der Kontrollaugen bildeten (Stichprobenmittelwerte),

mit einander verglichen und fragten, ob die zwischen ihnen bestehenden Unterschiede bloß zufallsbedingt, oder "echte, wirkliche" Differenzen sind. Dazu berechneten wir die Signifikanz des Mittelwertsunterschiedes mit Hilfe des sog. "t-Testes bei homogener Varianz".

Da die Einzelmessungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Bestrahlung ausgeführt wurden, überprüften wir zuerst, ob der Druckunterschied von der Zeit abhängig ist. Wir faßten deshalb, unter dem Vorbehalt der Zulässigkeit dieses Vorgehens, die in etwa gleich (fraktioniert) bestrahlten Kaninchen 1/III - 7/IX zu einer Gruppe zusammen. Die Mittelwerte M_x aus den Druckwerten der bestrahlten Augen und M_y aus denen der Kontrollaugen der sieben Kaninchen sind für die 1., 8. und 24. Woche in Spalte 1 und 2, die Differenz der Mittelwerte ($M_x - M_y$) und die Standardabweichung s_{Diff} der Verteilung der Mittelwerts-Differenzen ("Stichprobenfehler der Differenzen $M_x - M_y$ ") in Spalte 3 und 4 der Tabelle 3 aufgeführt. Aus t und p in Spalte 5 und 6 ergibt sich die Wahrscheinlichkeit einer Zufallsabweichung der Differenzen der Mittelwerte und damit die Signifikanz für den Druckunterschied zwischen den Augen.

Bei zunehmendem Abstand von der letzten Bestrahlung wird danach eine zufällige Abhängigkeit des Unterschiedes von der Zeit immer unwahrscheinlicher. Es scheint so, als ob sich der Strahlenschaden erst mit zunehmender Zeit auswirkt.

Für die folgende Betrachtung wurde die Abhängigkeit der Druckdifferenz von der Zeit unberücksichtigt gelassen und der Mittelwert M_x und M_y aus den Druckwerten des bestrahlten Auges und nicht bestrahlten Auges, die Diffe-

renz der Mittelwerte ($M_x - M_y$), $s_{\text{Diff.}}$, t und p für 12 Kaninchen unter verschiedenen Bestrahlungsbedingungen errechnet und in Tabelle 4 wiedergegeben.

Aus dieser Tabelle ist zu entnehmen, daß für die fraktioniert bestrahlten Tiere 1/III - 7/IX der Druckunterschied als Folge der Strahlenwirkung nicht so eindeutig signifikant zu sichern ist, wie für die einzeltig behandelten Kaninchen 9/a - 16/k, bei denen der Unterschied mit $p = 0,001$ durchgehend statistisch gesichert oder hoch signifikant ist.

Dies würde bedeuten, daß bei Verzettlung der Dosis (Fraktionierung) die Strahlenwirkung nicht ganz so deutlich hervortritt, wie wenn die gleiche gesamte Dosis auf einmal gegeben wird. Offensichtlich spielen Reparations- und Erholungsvorgänge bei der Fraktionierung eine Rolle, die aus der allgemeinen Strahlentherapie gut bekannt sind (30,33).

Als Ergebnis der Untersuchungen kann festgestellt werden, daß eine Beeinflussung der Kammerwasserproduktion und des i.o. Druckes durch Bestrahlungen vorhanden ist. Dieser Einfluß tritt bei einmaliger Bestrahlung mit hohen Dosen eher zutage (3), als bei fraktionierter und scheint sich erst nach längerer Zeit auszuwirken. Die Abhängigkeit des Druckes von der Dosis läßt sich dagegen nicht sichern, da hierzu die Messungen nicht ausreichen.

Kaninchen	Wochen nach der Bestrahlung											
	1	2	3	4	6	8	10	12	16	20	24	
1/III	X 15,9	14,6	15,9	14,6	12,2	15,9	14,6	14,6	13,4	12,2	10,2	
	Y 15,9	13,4	15,9	17,3	17,3	20,6	18,9	20,6	17,3	17,3	15,9	
2/IV	X 14,6	15,9	15,9	18,9	14,6	13,4	12,2	14,6	15,9	13,4	12,2	
	Y 15,9	15,9	17,3	20,6	15,9	14,6	14,6	17,3	17,3	15,9	15,9	
3/XI	X 17,3	15,9	12,2	14,6	13,4	17,3	14,6	13,4	12,2	11,2	13,4	
	Y 20,6	18,9	14,6	14,6	15,9	18,9	17,3	17,3	15,9	14,6	15,9	
4/XII	X 15,9	17,3	15,9	13,4	10,2	12,2	13,4	10,2	12,2	14,6	12,2	
	Y 13,4	15,9	15,9	15,9	14,6	15,9	14,6	14,6	17,3	15,9	15,9	
5/VII	X 10,2	12,2	11,2	13,4	12,2	14,6	14,6	13,4	10,2	11,2	13,4	
	Y 13,4	12,2	14,6	14,6	15,9	17,3	20,6	18,9	17,3	17,3	17,3	
6/VIII	X 12,2	12,2	8,5	10,2	15,9	14,6	12,2	13,4	11,2	12,2	14,6	
	Y 14,6	17,3	13,4	14,6	17,3	14,6	15,9	17,3	17,3	20,6	18,9	
7/IX	X 17,3	20,6	18,9	15,9	15,9	17,3	14,6	13,4	15,9	14,6	13,4	
	Y 15,9	18,9	17,3	17,3	20,6	20,6	18,9	20,6	18,9	18,9	18,9	
8/X	X 14,6	15,9	13,4	11,2	8,5	+						
	Y 18,9	17,3	17,3	15,9	14,6							

Tabelle 1. Tonometerwerte (Angabe in mm Hg) der fraktioniert bestrahlten Kaninchen der Versuchsgruppe 1 und 2. X = Bestrahltes Auge, Y = Kontrollauge, + = Tier verstorben.

Kaninchen	Wochen nach der Bestrahlung											
	1	2	3	4	6	8	10	12	16	20	24	
9/a	X 14,6	12,2	12,2	10,2	11,2	8,5	10,2	9,4	11,2	10,2	8,5	
	Y 20,6	17,3	18,9	17,3	17,3	15,9	17,3	13,4	15,9	15,9	14,6	
10/b	X 10,2	12,2	14,6	13,4	12,2	12,2	11,2	14,6	10,2	13,4	13,4	
	Y 14,6	14,6	14,6	15,9	15,9	17,3	18,9	18,9	15,9	17,3	17,3	
11/c	X 11,2	10,2	+									
	Y 17,3	15,9										
12/d	X 14,6	14,6	13,4	13,4	10,2	9,4	10,2	13,4	13,4	12,2	11,2	
	Y 14,6	17,3	17,3	15,9	14,6	18,9	17,3	18,9	20,6	17,3	14,6	
13/g	X 12,2	14,6	13,4	12,2	11,2	10,2	12,2	12,2	14,6	13,4	12,2	
	Y 20,6	24,3	20,6	17,3	15,9	17,3	18,9	20,6	20,6	17,3	18,9	
14/h	X 10,2	+										
	Y 18,9											
15/i	X 12,2	11,2	10,2	+								
	Y 17,3	15,9	17,3									
16/k	X 12,2	13,4	12,2	11,2	10,2	11,2	9,4	10,2	12,2	10,2	12,2	
	Y 15,9	18,9	18,9	15,9	14,6	17,3	14,6	15,9	17,3	17,3	18,9	

Tabelle 2. Tonometerwerte (Angabe in mm Hg) der einseitig bestrahlten Kaninchen der Versuchsgruppe 3 und 4. X = Bestrahltes Auge, Y = Kontrollauge, + = Tier verstorben.

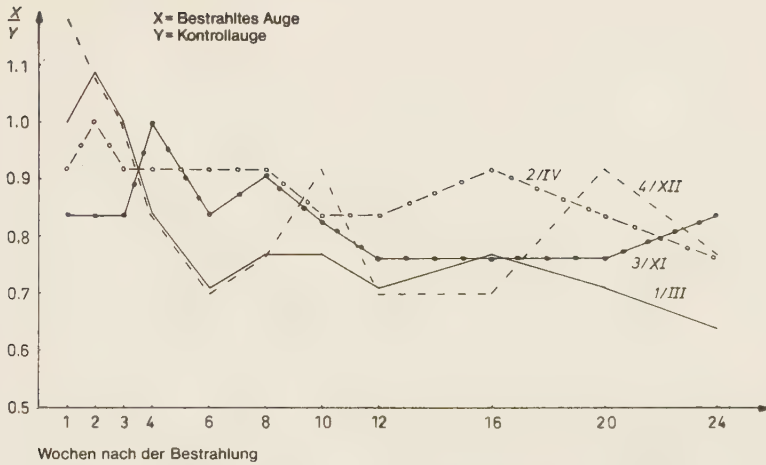


Abb. 7. Verhältnis der Druckwerte von bestrahltem zu unbestrahltem Auge in Abhängigkeit von der nach der letzten Bestrahlung vergangenen Zeit in Wochen für die fraktioniert bestrahlten Kaninchen der 1. Versuchsgruppe 1/III, 2/IV, 3/XI und 4/XII.

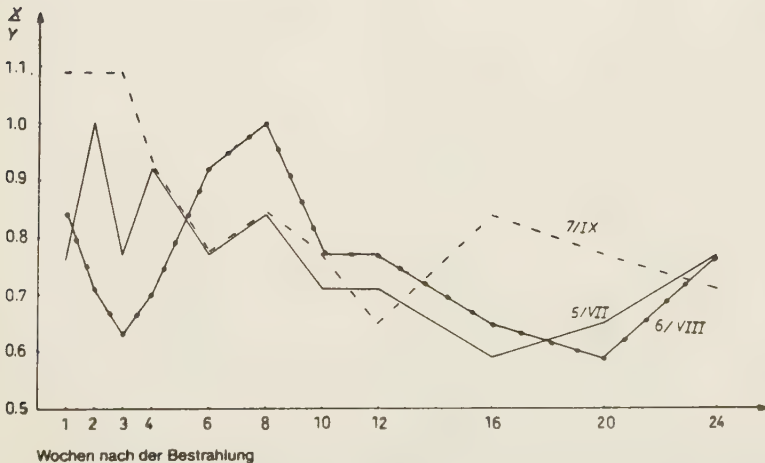


Abb. 8. Verhältnis der Druckwerte von bestrahltem zu unbehandeltem Auge in Abhängigkeit von der nach der letzten Bestrahlung vergangenen Zeit in Wochen für die fraktioniert bestrahlten Kaninchen der 2. Versuchsgruppe 5/VII, 6/VIII und 7/IX.

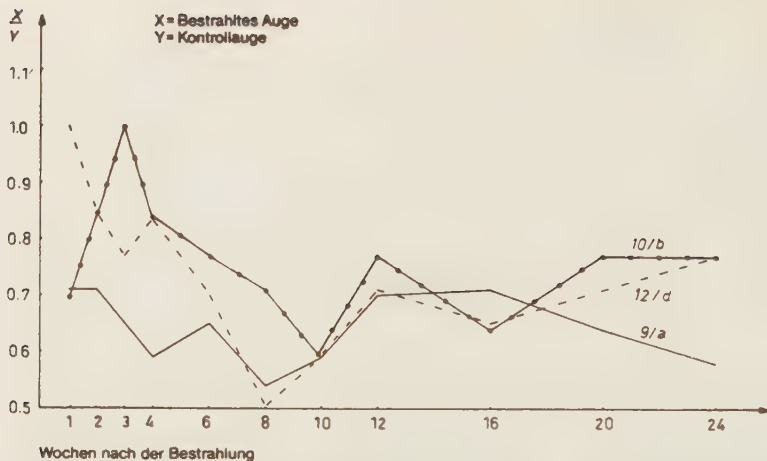


Abb. 9. Verhältnis der Druckwerte von bestrahltem zu unbestrahltem Auge in Abhängigkeit von der nach der letzten Bestrahlung vergangenen Zeit in Wochen für die einzeltig bestrahlten Kaninchen der 3. Versuchsgruppe 9/a, 10/b und 12/d.

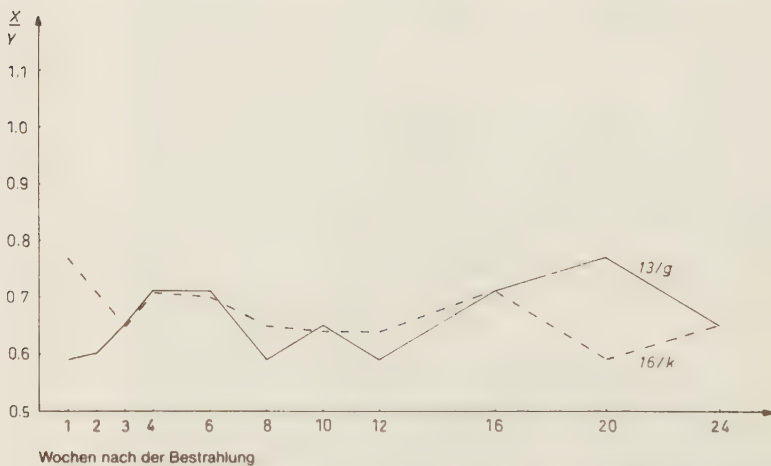


Abb. 10. Verhältnis der Druckwerte von bestrahltem zu unbehandeltem Auge in Abhängigkeit von der nach der letzten Bestrahlung vergangenen Zeit in Wochen für die einzeltig bestrahlten Kaninchen der 4. Versuchsgruppe 13/g und 16/k.

Wochen nach der Bestrahlung	M_x	M_y	$M_x - M_y$	$s_{Diff.}$	$t = \frac{M_x - M_y}{s_{Diff.}}$	p
1	14,77	15,67	0,90	1,37	0,65	$> 0,50$
8	15,04	17,50	2,46	1,22	2,01	$> 0,05$
24	12,77	16,96	4,19	0,75	5,54	$< 0,01$

Tabelle 3. Berechnung der Signifikanz des Mittelwertsunterschiedes aus den Druckwerten für die bestrahlten und nicht bestrahlten Augen der Kaninchen 1/III - 7/IX nach der 1., 8. und 24. Woche nach der Bestrahlung.

M_x = Mittelwert aus den Druckwerten der bestrahlten Augen

M_y = Mittelwert aus den Druckwerten der Kontrollaugen

$M_x - M_y$ = Differenz der Mittelwerte

$s_{Diff.}$ = Standardabweichung der Verteilung der Mittelwertsdifferenzen

p = Wahrscheinlichkeit der Zufallsabweichung der Mittelwertsdifferenzen

Kaninchen	M_x	M_y	$M_x - M_y$	$s_{Diff.}$	$t = \frac{M_x - M_y}{s_{Diff.}}$	p
1/III	14,01	17,31	3,30	0,85	3,89	< 0,001
2/IV	14,69	16,47	1,78	0,77	2,31	< 0,05
3/XI	14,14	16,78	2,64	0,86	3,05	< 0,01
4/XII	13,41	15,45	2,04	0,76	2,65	< 0,05
5/VII	12,42	16,31	3,89	0,88	4,41	< 0,001
6/VIII	12,47	16,53	4,05	0,91	4,47	< 0,001
7/IX	16,16	18,80	2,64	0,81	3,24	< 0,01
9/a	10,76	16,76	6,00	0,80	7,47	< 0,001
10/b	12,51	16,47	3,96	0,67	5,93	< 0,001
12/d	12,36	17,03	4,66	0,81	5,73	< 0,001
13/g	12,58	19,30	6,72	0,82	8,22	< 0,001
16/k	11,33	16,86	5,54	0,61	9,07	< 0,001

Tabelle 4. Berechnung der Signifikanz des Mittelwertsunterschiedes aus den Druckwerten für das bestrahlte und nicht bestrahlte Auge bei 12 Kaninchen.

M_x = Mittelwert aus den Druckwerten für das bestrahlte Auge

M_y = Mittelwert aus den Druckwerten für das Kontrollauge

Bedeutung der anderen Ausdrücke: siehe Tabelle 3.

3. Spaltlampenuntersuchung

Bei den Betrachtungen der Kornea, Vorderkammer, Iris und Linse der bestrahlten Augen mit der Spaltlampe konnten in keinem Fall pathologische Veränderungen in diesen Augenabschnitten festgestellt werden. Auch das Kontrollauge war bei allen Tieren unauffällig.

4. Histologisch-mikroskopische Befunde

Die mikroskopische Beurteilung der histologischen Schnitte gestaltete sich wider Erwarten schwierig, da sich die erwarteten Veränderungen in den bestrahlten Augen nur spärlich und undeutlich von den Kontrollaugen abhoben.

Die größeren Blutgefäße waren in Weite und Form unverändert, das zweischichtige Epithel, sowohl das äußere pigmentierte (stromaseitige), als auch das innere unpigmentierte (kammerseitige) Blatt der Iris und des Ciliarkörpers war unbeschädigt. Die Zahl der Kapillaren im Strahlenkörper und in den Ciliarfortsätzen schien dagegen vermindert, der gesamte Ciliarkörper im allgemeinen kleiner und atrophisch, das Stroma dichter als im anderen Auge und die Fontana'schen Räume zum Teil verkleinert und geschrumpft zu sein.

Daneben zeigte die mikroskopische Durchmusterung des Schnittes des Kaninchens 14/h eine ödematös gequollene Konjunktiva und eine weniger zellreiche Sklera im bestrahlten Gebiet. Diese Beobachtung blieb jedoch nur auf dieses Präparat beschränkt.

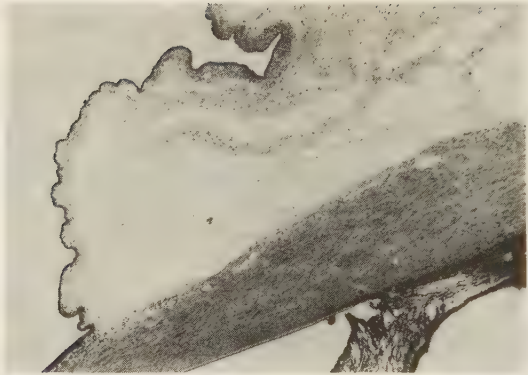


Abb. 11. Schnitt durch das rechte Auge des Kaninchens 14/h. Die Konjunktiva ist ödematös gequollen und die Sklera weniger zellreich im bestrahlten Gebiet.



Abb. 12. Schnitt durch den Ciliarkörper des Tieres 14/h. Verdichtetes Stroma und geschrumpfte Fontana'sche Räume.

IV. DISKUSSION

Die Zahl der Todesfälle während des Versuchsablaufes war mit rund ein Viertel auffallend hoch. Dies ist aber - auch wenn die Todesursache nicht aufgeklärt wurde - doch mit aller Wahrscheinlichkeit nicht auf die Bestrahlungen zurückzuführen, da es erstaunlich wäre, wenn ein so eng umschriebener, geschädigter Gewebebezirk sich auf den Gesamtorganismus oder ein lebenswichtiges Organ in dieser Weise auswirkte.

Betrachtet man die Aufzeichnungen der tonometrischen Verläufe, dann weist das bestrahlte Auge bis auf wenige Ausnahmen Druckwerte auf, die geringer sind, als die des Kontrollauges. Dennoch darf aus dieser Beobachtung nicht sofort geschlossen werden, daß es sich hierbei einzig und allein um eine Folge der Bestrahlungen handelt. Bei der Bewertung tonometrischer Meßergebnisse muß nämlich bedacht werden, daß die Tonometrie besonders im Tierversuch relativ große Fehlermöglichkeiten bietet. Hier sind in erster Linie vor allem die Beobachtungsfehler (subjektive oder zufällige Fehler), die sich beim Ablesen des Meßinstrumentes einstellen, zu berücksichtigen.

Aus einer tonometrischen Messung auf eine etwaige Beeinflussung des Druckes am Einzelaugen im Verlaufe eines Versuches zu schließen, ist oft schwierig, da schon normalerweise verschiedene Meßwerte desselben Auges nicht unerheblich schwanken können. Diesem relativ großen Fehler der Tonometrie am Kaninchenauge muß jedoch zur Vermeidung von Fehlbeurteilungen und mangelhaft fundierten Schlußfolgerungen unbedingt Rechnung getragen werden. Er wurde von

ROHRSCHNEIDER und KÜCHLE (22) zu ± 2 Skt. bestimmt, d.h. bei wiederholter Tonometrie desselben Auges wichen die einzelnen Meßwerte bis zu ± 2 Skt. voneinander ab. Dieser dreifache mittlere Fehler soll etwa den "physiologischen Druckschwankungen" an Kaninchenaugen entsprechen (18-26 mm Hg) und erscheint recht erheblich (22).

Für die richtige Einschätzung der gewonnenen Daten ist es demgegenüber aber unerheblich, daß der als weitere Fehlerquelle sich ergebende Instrumenten - oder systematische Fehler prinzipiell falsche Meßwerte liefert, infolge von Abweichungen vom Standardinstrument und der ungenügenden Genauigkeit der Tabelle, die eine Umrechnung der am Tonometer abgelesenen Skalenteile in mm Hg des i.o. Druckes gestattet. Man muß sich nämlich darüber klar sein, daß die gefundenen Meßwerte nicht den Augeninnendruck direkt, sondern vielmehr eine komplexe Größe wiedergeben, die sich aus dem i.o. Druck selbst, dazu aber all jenen Faktoren zusammensetzt, die für die Impressibilität der Bulbuswand von Bedeutung sind.

Es ist allgemeiner Brauch, den mit Hilfe der Tonometrie gemessenen Augeninnendruck bei Kaninchen mit Eichtabellen zu deuten, die für Menschenaugen durchschnittlicher Rigidität (Widerstand des Augapfels gegen Änderungen des i.o. Volumens durch Eindellung) und Hornhautwölbung errechnet, den individuellen Eigenschaften des Auges aber nicht angepaßt sind. Obgleich das Menschen- und das Kaninchenaugen in vieler Hinsicht sehr ähnlich sind, bestehen aber offensichtliche Unterschiede in der okularen Rigidität und in der Krümmung der Kornea. Daher sind Fehler bei allen Druckmessungen unvermeidlich. Wie die Untersuchungen von BEST (2) zeigen,

entspricht der an Hand von Eichtabellen für das Schiötz-Tonometer in mm Hg umgerechnete Meßwert am Kaninchenauge nicht dessen absolutem Druck, sondern besteht in einer groben Unterschätzung der wahren Tension.

Die durch Abweichungen vom tatsächlichen Augendruck verursachten Fehler sind jedoch ohne Bedeutung, solange - wie in unserem Falle - nur Vergleichsuntersuchungen an Kaninchenaugen vorgenommen werden, um etwaige Unterschiede des Druckes von einem Kontrollwert festzustellen.

Die bereits erwähnten und sicher noch zahlreichen anderen z.B. durch Unruhe des Tieres, durch Druckschwankungen infolge Willkürbewegungen des Auges und der Lider trotz richtiger Lagerung und Fixierung des Tieres während der Messung oder durch Verkanten beim Aufsetzen des Tonometers entstandenen Fehlermöglichkeiten der Tonometrie am Kaninchenauge lassen sich im Einzelfall oft wohl kaum analysieren und nur in gewissem Umfange einschränken. Es ist daher wichtig, von allen in Frage kommenden Fehlern den am stärksten ins Gewicht fallenden "methodischen Fehler" (Streubereich der Einzelmeßwerte desselben Auges) zu berücksichtigen, der im Bereich physiologischer Druckwerte mitunter eine Differenz bis zu 10 mm Hg zwischen beiden Augen vortäuschen kann.

Legt man den Streubereich von ± 2 Skt. der Auswertung tonometrischer Messungen eines Auges zugrunde, so werden allerdings nur recht ausgesprochene Druckänderungen verwendbar, während die weitaus größere Zahl der geringeren Tensionsschwankungen in den Fehlerbereich der Methode fällt und sich damit einer genauen Beurteilung entzieht.

Dieser Nachteil läßt sich zwar durch die Verwendung an die Tonometrie gewöhnter Versuchstiere etwas vermindern (22), aber nur durch ein genaueres Druckmeßverfahren vermeiden. Wenn auch allein die Manometrie das Verhalten des Augeninnendruckes unter verschiedenen tierexperimentellen Bedingungen exakt zu erfassen gestattet und ihr deshalb vielfach der Vorzug gebührt, so ist man doch nicht selten auch im Tierversuch auf die Tonometrie angewiesen, insbesondere dann, wenn der Druck desselben Tieres häufig gemessen oder über einen längeren Zeitraum kontrolliert werden soll (22).

Obwohl die gefundenen Meßwerte eines jeden Auges eine ganze Reihe von Fehlern beinhalten können und innerhalb der Streubreite von ± 2 Skt. liegen, konnten wir die Abweichungen des Druckes beim bestrahlten Auge vom Vergleichswert doch als eine Folge der Strahlenwirkung, besonders für die hohen Einmaldosen, wahrscheinlich machen, indem wir der Streuung der Meßwerte eines jeden Auges, die individuell von Tier zu Tier unterschiedlich groß sein kann, im "t - Test für Mittelwertsunterschiede kleiner Stichproben" Rechnung trugen (s.S. 21).

Die Wirkung der Betastrahlung auf die Kammerwasserbildung und den i.o. Druck ist bisher von HALK et al. (7) und BARBER et al. (1), mit exzessiv hohen Einmaldosen vorläufig nur von SCHIFF (23) an einer kleinen Zahl von Kaninchen untersucht worden. Damit wird die gegenwärtig noch immer bestehende Unsicherheit bei der Anwendung schneller Elektronen zur Drucksenkung verständlich. Diese Unsicherheit kann vor allem folgenden Faktoren zugeschrieben werden:

1. Nicht bekannte geeignetste Dosierung und Applikationstechnik.
2. Ungenaue Kenntnisse über die differenzierte Strahlenempfindlichkeit des Ciliarkörpers und der benachbarten Augengewebe.
3. Schwierigkeit die Ergebnisse der Strahlenwirkung auf den i.o. Druck bei der Anwendung der Tonometrie zur Druckmessung mit der unbehandelten Kontrolle zu vergleichen.

Zur weiteren Klärung der tonometrischen Ergebnisse und der aufgezählten Punkte müßte deshalb eine größere Anzahl von Kaninchen fraktioniert und einmalig mit steigenden Dosen, die über die hier verwendeten hinausgehen, bestrahlt werden.

Die beobachteten Linsentrübungen früherer Autoren wurden bei den Spaltlampenuntersuchungen nicht gefunden. Dies ist sicher eine Folge des starken Dosisabfalles der schnellen Elektronen im Gewebe, wodurch die Linse weitestgehende Schonung erfährt.

Histologische Schnitte von Kaninchenaugen zeigen im Vergleich mit denen von Menschaugen einige Besonderheiten der Uvea. So enthält der Ciliarkörper einige meridionale Muskelbündel (M. tensor chorioideae), die an der Sklera fixiert sind. Sein kollagenes Bindegewebe lockert sich vorderkammerwärts auf und erweitert sich zu großen, endothelausgekleideten Hohlräumen, die mit Kammerwasser gefüllt sind (Fontana'sche Räume). Ein Schlemm'scher Kanal

fehlt. Statt dessen existiert ein intrasklärer venöser Plexus. An der Innenseite des Ciliarkörpers erheben sich die Processus ciliares, die stellenweise weit auf die Irisinterfläche übergehen und die charakteristischen sogenannten Irisfalten bilden (21,32).

Obwohl der Grad biologischer Reaktionen auf Strahlen im allgemeinen durch die erhaltene Gesamtdosis aller Teile des bestrahlten Gewebes, durch die Dauer der Strahleneinwirkung und durch die Zahl und Häufigkeit der Strahlenbehandlungen bestimmt wird, können die im Gegensatz zu den nachgewiesenen erniedrigten Druckwerten stehenden geringen histologischen Veränderungen in den bestrahlten Augen auch durch Besonderheiten des Augengewebes von Kaninchen mitbedingt sein. Vergleicht man nämlich z.B. die Empfindlichkeit der Augen auf Strahlen, dann beträgt nach HUGHES und ILIFF (11) die von Kaninchen tolerierte Dosis das dreifache der Menschendosis. Auf die Bestrahlung widerstandsfähiger zu reagieren als das menschliche Auge bedeutet aber eine besondere Eigenschaft des Gewebes.

In den hier vorgelegten Versuchen war vorgesehen, den Kaninchen Dosen bis zu 5000 R zu verabfolgen. Bei Beginn der Bestrahlungen war jedoch die genaue Dosisleistung des Betatrons noch nicht bekannt, so daß ein Näherungswert zugrunde gelegt wurde. Dabei sollten 10,35 Skt. am Monitor einer Dosis von 100 R entsprechen. Die Schwierigkeiten bei der Messung der Dosis konnten aber erst später von SCHLECHTWEG (24) beseitigt werden. Nach Abschluß der Versuche ergab die von ihm vorgenommene genaue dosimetrische Bestimmung, daß die applizierten Dosen geringer waren als beabsichtigt. Deswegen wurden bei der einen Gruppe nicht

3000 R, sondern nur 2100 R und bei der anderen anstatt 5000 R nur 3500 R erreicht.

Für den nicht erwarteten geringen Effekt am Gewebe wären demnach zu niedrig dosierte Applikationen verantwortlich. Betrachtet man jedoch die früher mit Radium und Radium-D durchgeführten Bestrahlungen, so zeigt sich, auch wenn eine genaue Umrechnung in Röntgen (R) nicht möglich ist, daß die bei den Behandlungen mit den genannten Radionukliden benutzte niedrigste Einzeldosis mindestens ca. 2000 R entspricht und damit in der Größenordnung der von uns gegebenen, ungewollt unterdosierten hohen Einmaldosis liegt. Diese Strahlenbelastung rief aber durchaus faßbare, mit zunehmendem Abstand von der Bestrahlung allerdings immer geringer werdende histologische Veränderungen hervor, die in den mit Radium-D (überwiegender Betastrahler) bestrahlten Augen bei weitem nicht so ausgeprägt sind, wie in den mit Radium (hauptsächlich Gammastrahler) behandelten (1,7).

Als Deutung des histologischen Befundes kommen daher sowohl die bei gleicher Dosierung gegenüber den Gammaquanten wesentlich schwächere schädigende Wirkung der Betastrahlen - aufgrund der unterschiedlichen Tiefendosisverteilung - , als auch die nach der Bestrahlung einsetzenden Erholungs- und Wiederherstellungsprozesse, sowie besondere Eigenschaften des Augengewebes von Kaninchen in Frage.

Es scheint nach diesen Ausführungen also möglich, auch mit niedrigeren Dosen, bei geringen Gewebsschädigungen, den i.o. Druck für längere Zeit zu senken.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Verfolgt man die Literatur über Ciliarkörperbestrahlungen mit Elektronen im Tierversuch, dann sind vom Zeitpunkt der ersten Erwähnung (7) bis heute nur vereinzelte Mitteilungen über dieses Gebiet festzustellen (1,7,23).

In dieser Arbeit wurde daher das Problem erneut aufgegriffen, und der Ciliarkörper von Kaninchen fraktioniert und einmalig mit verschiedenen Dosen einer von einem Betatron erzeugten Elektronenstrahlung behandelt, mit dem Ziel, eine Abnahme der Kammerwasserproduktion bzw. des i.o. Druckes zu erreichen, im Hinblick auf eine spätere Anwendung beim Glaukom.

Es wird die von uns angewandte Methodik mitgeteilt und dargelegt, daß die monoenergetischen, gerichteten Elektronen eines Beschleunigers den niemals homogenen und in ihrer Energie nicht einheitlichen Betastrahlen von Radionukliden überlegen sind.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen sind die Beeinflussungen der Kammerwasserbildung durch Bestrahlungen mit statistisch gesicherter Senkung des i.o. Druckes, die geringen histologischen Veränderungen in den bestrahlten Augen, sowie die in keinem einzigen Fall beobachteten Schädigungen oder Trübungen der Linse.

Die angewandte Methode hat die in sie gesetzten Erwartungen nur teilweise erfüllt. Um zu noch aussagekräftigeren Ergebnissen zu kommen, müßten weitere Versuche angestellt werden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) BARBER, A.N., BRAUER, R.W., MUELLING, R.J.:
Studies on the effects of beta irradiation applied
circumferentially to the ciliary body of rabbits.
Amer.J.Ophthal. 34: 175-182 (May II), 1951
- (2) BEST, M., POLA, R., GALIN, M.A., BLUMENTHAL, M.:
Tonometric calibration for the rabbit eye.
A.M.A. Arch.Ophth. 84: 200-205, 1970
- (3) BIEGEL, A.C.:
Experimental ocular effects of high-voltage ra-
diation from the betatron.
A.M.A. Arch.Ophth. 54: 392-406, 1955
- (4) CAMERON, M.E.:
Beta irradiation in open-angle glaucoma.
Brit.J.Ophthal. 44: 383, 1960
- (5) COHEN, L.B., GRAHAM, T.F., FRY, W.E.:
Beta radiation as an adjunct to glaucoma surgery
in the negro.
Amer.J.Ophthal. 47: 54-61, 1959
- (6) GENEÉ, E., WEITZEL, G.:
Ciliarkörperbestrahlung mit schnellen Elektronen
bei therapieresistentem Aphakieglaukom.
(69. Zus.kunft., Heidelberg, 23-25. IX. 1968)
Ber.Dtsch.Ophthal.Ges. 69: 387-391, 1969
- (7) HAIK, G.M., BREFFELH, L.A., BARBER, A.:
Beta irradiation as a possible therapeutic agent
in glaucoma.
Amer.J.Ophthal. 31: 945-952, 1948

- (8) HAIK, G.M., BREFFEILH, L.A., BOGGESS, L.A.:
Treatment of congenital glaucoma with beta
radiation.
New Orleans M. and Surg. 102: 182-184, 1949
- (9) HAIK, G.M., LYDA, W., WAUGH, R.L., ELLIS, G.:
Cataract formation following beta-ray radium
therapy.
Amer.J.Ophthal. 38: 465-470, 1954
- (10) HUGHES, W.F., ILIFF, C.E.:
The effects of beta irradiation on the rabbit's
eye.
Amer.J.Roentgenol. 56: 502-512, 1946
- (11) HUGHES, W.F., ILIFF, C.E.:
Beta irradiation of the eye.
Amer.J.Ophthal. 32: 351-360, 1949
- (12) ILIFF, C.E.:
Beta irradiation in ophthalmology.
A.M.A. Arch.Ophth. 38: 415-441, 1947
- (13) ILIFF, C.E.:
Beta ray radium applicator for ocular use.
A.M.A. Arch.Ophth. 38: 827-830, 1947
- (14) JANKOVSKY, F.:
Eine Celloidin-Paraffin-Einbettung für Augen.
Zentralbl.f.mikroskop.Forschung und
Methodik 14: 157-161, 1959
- (15) KOLLATH, R.:
Teilchenbeschleuniger.
Friedrich Vieweg & Sohn, Braunschweig, 1952

(16) LEAHEY, B.D.:

Beta radiation in ophthalmology: Indications,
technique and complications.
Amer.J.Ophthal. 49: 7-29, 1960

(17) LEYDECKER, W.:

Glaukom. Ein Handbuch.
Springer Verlag, Berlin, 1960

(18) McDONALD, J.E., HUGHES, W.F., PEIFFER, V.G.:

Beta radiation cataracts.
A.M.A. Arch.Ophth. 53: 248-259, 1955

(19) OGINO, N., MASUDA, H., ABA, Y.:

Beta-irradiation in the filtering operation.
Amer.J.Ophthal. 65: 643, 1968

(20) PETROHELOS, M.A.:

The results of beta irradiation in
ophthalmology.
Amer.J.Ophthal. 35: 637-644, 1952

(21) ROHEN, J.W.:

Morphologie. in VELHAGEN, K.: "Der Augenarzt"
Bd. I
VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1969

(22) ROHRSCHEIDER, W., KÜCHLE, H.J.:

Die Größe des "Methodischen Meßfehlers" der
Tonometrie am Auge des Kaninchens und des Menschen.
Ophthalmologica 128: 369-379, 1954

(23) SCHIFF, F.S.:

The effects of beta radiation on aqueous
secretions in rabbits.
Amer.J.Ophthal. 47: 553-557, (Jan. II), 1959

- (24) SCHLECHTWEG, G.:

Inaug.Diss, Erlangen, 1973

- (25) SCHUMANN, E.:

Die Strahlenbehandlung des Auges und seiner
Umgebung. in VELHAGEN, K.: "Der Augenarzt"
Bd. VII
Edition Leipzig, Leipzig, 1966

- (26) SINCLAIR, W.K., TROTT, N.G.:

The construction and measurement of beta-ray
applicators for use in ophthalmology.
Brit.J.Radiol. 29: 15-23, 1956

- (27) TRIBIN-PIEDRAHITA, A.:

Beta therapie in filtering operations for
the treatment of glaucoma.
Amer.J.Ophthal. 60: 140-141, 1965

- (28) WACHSMANN, F.:

Anwendung mittelschneller Elektronen in
der Strahlentherapie.
Strahlentherapie 139: 385-388, 1970

- (29) WACHSMANN, F., DIMOTISIS, A.:

Kurven und Tabellen für die Strahlentherapie.
S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 1957

- (30) WACHSMANN, F., VIETEN, H.:

Grundlagen der strahlentherapeutischen Metho-
den. in "Handbuch der Medizinischen Radiologie"
Bd. XVI/1
Springer Verlag, Berlin, 1970

- (31) WEEKERS, R., LAVERGNE, G., WATILLON, M., GILSON, M.:

Effects of photocoagulation of ciliary body
upon ocular tension.
Amer.J.Ophthal. 52: 156-163, 1961

(32) WEGNER, K.:

Regional differences in ultrastructure of
the rabbit ciliary processes.
Invest.Ophthal. 6: 177-191, 1967

(33) WEITZEL, G.:

Therapie mit schnellen Elektronen.
in "Handbuch der Medizinischen Radiologie"
Bd. XVI/ 2
Springer Verlag, Berlin, 1970

(34) WILSON, F.:

An evaluation of a radium-D applicator for
ophthalmic use.
Amer.J.Ophthal. 33: 539-548, 1950

(35) WILSON, F.:

Applicators for beta irradiation of the eye.
Amer.J.Ophthal. 35: 645-656, 1952

(36) WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN

Statistik.
J.R. Geigy AG., Basel, 1960

Herrn Priv.- Doz. Dr. E. GENEÉ danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für seine stete Bereitschaft, mir mit Diskussionen und Ratschlägen zur Seite zu stehen.

Herrn Prof. Dr. E. SCHRECK, Direktor der Universitäts-Augenklinik, gilt mein Dank für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an dieser Klinik.

Herrn Prof. Dr. Dr. H. PAULY, Direktor des Institutes für Physikalische und Medizinische Strahlenkunde, möchte ich für die Bereitstellung der für die Versuche notwendigen technischen Einrichtungen danken.

In diesem Zusammenhang danke ich auch Herrn Dr. Th. SCHMIDT für seine fachliche Beratung und manch wertvollen Rat und Hinweis.

Desgleichen gilt mein Dank Herrn Dr. P. MILBERS für die Unterstützung bei der Abfassung des statistischen Teiles meiner Arbeit.

Herzlich danken möchte ich auch Frau RIEBEL für die Anfertigung der Gewebeschnitte, sowie Fräulein FUCHS für die Abbildungen.

LEBENS LAUF

Joachim B r u m m u n d

geboren am 20. Oktober 1944 in Zittau/Sachsen als Sohn des Dr. med. Friedrich Brummund und seiner Ehefrau Traude, geb. Zipfel.

In Ludwigslust/Mecklenburg wurde ich 1950 eingeschult, besuchte nach der Flucht aus der Ostzone im Jahre 1952 weiterhin die Volksschule, bis ich im April 1956 in das Goldberggymnasium Böblingen-Sindelfingen eintrat. Am 19. Juli 1966 legte ich das Abitur am Platen-Gymnasium in Ansbach ab.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich in Erlangen mit dem Medizinstudium. Dort legte ich 1969 die Ärztliche Vorprüfung ab. Im Juni 1972 habe ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg das Medizinische Staatsexamen bestanden.

Carl Ritter & Co., Wiesbaden

